

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego w trakcie terapii anty-HER2 u chorych na raka piersi

Central nervous system metastases during anti-HER2 therapy in breast cancer patients

Adres do korespondencji:

Dr med. Renata Duchnowska
Klinika Onkologii Wojskowego
Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
Tel.: +48 (22) 681 71 10
Faks: +48 (22) 681 84 37
e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi należy do nowotworów o wysokim ryzyku przerzutów do mózgu. Szczególnie wysokie ryzyko przerzutów w tej lokalizacji dotyczy chorych z nadmierną ekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Wydaje się, że zjawisko to jest uwarunkowane swoistymi cechami genetycznymi guza i chorej, a także rodzajem zastosowanego leczenia. Standardowym elementem systemowego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi stał się trastuzumab — monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw zewnątrzkomórkowej części receptora HER2. Kontrola pozaczaszkowych ognisk nowotworu w wyniku leczenia trastuzumabem sprawia, że przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi z cechą HER2 występują często w okresie systemowej stabilizacji lub regresji choroby. Jednocześnie duża masa cząsteczkowa i właściwości fizykochemiczne trastuzumabu powodują, że lek ten tylko w niewielkim stopniu przenika barierę krew–mózg i z tego powodu jest nieskuteczny w zapobieganiu i leczeniu przerzutów do mózgu. Innym lekiem anty-HER2 stosowanym w raku piersi jest lapatinib — drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej. Lapatinib w nieco większym stopniu przenika barierę krew–mózg, ale jego aktywność w odniesieniu do ustabilizowanych przerzutów w tym narządzie jest niewielka. Obserwacje doświadczalne i kliniczne wskazują natomiast, że lek ten może być przydatny w zapobieganiu powstawaniu przerzutów do mózgu. Dotychczasowy postęp w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi z cechą HER2 jest nadal niewielki i problem ten pozostaje wyzwaniem terapeutycznym.

Słowa kluczowe: rak piersi, przeciwciało monoklonalne, trastuzumab, inhibitor kinaz tyrozynowych, lapatinib, receptor naskórkowego czynnika wzrostu, HER2

ABSTRACT

Breast cancer is among malignancies with high risk of brain relapse. Particularly high risk of brain relapse demonstrate breast cancer patients with overexpression or amplification of *HER2* gene. This phenomenon is probably related to genetic characteristics of both the tumor and the patient, and a type of treatment. Currently, a standard component of systemic therapy of HER2-positive breast cancer is trastuzumab, a monoclonal antibody against extracellular domain of HER2 receptor. Control of extracranial disease with trastuzumab increases the risk of brain metastases, which frequently occur during systemic stabilization or regression of other lesions. However, due to its high molecular weight and physico-chemical properties, trastuzumab does not cross through the blood-brain barrier and is ineffective in preventing and treating brain lesions. Another anti-HER agent used in breast cancer is lapatinib, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor. Lapatinib has slightly higher ability to cross the blood-brain barrier, however activity in established brain metastases is modest. Experimental and clinical observations suggest, however, the role of lapatinib

in prevention of brain metastases. In summary, the current progress in therapy of brain metastasis in HER2-positive breast cancer patients is fairly small and this problem remains a therapeutic challenge.

Key words: breast cancer, monoclonal antibody, trastuzumab, tyrosine kinase inhibitor, lapatinib, epidermal growth factor receptor type 2, HER2

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 5: 272–277

Wstęp

Przerzuty do mózgu w przebiegu litych nowotworów złośliwych występują u około 15% dorosłych chorych [1–3]. Postęp w diagnostyce obrazowej, a także zwiększenie skuteczności leczenia i związane z tym wydłużenie czasu przeżycia chorych paradoksalnie zwiększyły udział wykrywanych klinicznie przerzutów do mózgu [4]. Niezależnie od tego rokowanie chorych z przerzutami w tej lokalizacji pozostaje złe. U pacjentów często występują również wiele dolegliwości pogarszających jakość życia.

Rak piersi jest wśród litych nowotworów drugim po raku płuca źródłem przerzutów do mózgu [1–3]. Do znanych czynników klinicznych i patomorfologicznych zwiększających ryzyko przerzutów w tej lokalizacji należą stan przedmenopauzalny, agresywny przebieg nowotworu, jego szybkie uogólnienie i brak ekspresji receptorów steroidowych w komórkach nowotworowych [5–9]. W mniejszym stopniu udowodniono rolę wielkości guza, jego lokalizacji w piersi, stopnia zróżnicowania histopatologicznego i liczby zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych [9]. Występowanie przerzutów do mózgu u chorych na raka piersi przypisuje się także genetycznie uwarunkowanemu narządowemu tropizmowi [10].

Podstawowymi metodami miejscowego leczenia przerzutów do mózgu są chirurgia i radioterapia. Tradycyjne metody systemowego leczenia raka piersi — chemioterapia i hormonoterapia — w przypadku przerzutów do mózgu mają niewielkie znaczenie.

Wśród podtypów raka piersi, oprócz raka „potrójnie ujemnego” oraz raka typu bazalnego, szczególnie wysokie ryzyko przerzutów do mózgu dotyczy chorych na raka z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2* (nazywanego w dalszej części pracy „rakiem HER2-dodatnim”) [11–13]. Dotychczas do końca nie wyjaśniono przyczyn zwiększonego ryzyka przerzutów do mózgu w tej grupie chorych. Wydaje się, że zjawisko to jest uwarunkowane swoistymi cechami genetycznymi zarówno guza, jak i chorej, a także rodzajem zastosowanego leczenia. Do czynników klinicznych i histopatologicznych dodatkowo zwiększających ryzyko przerzutów do mózgu w tej postaci raka piersi należą stan przedmenopauzalny, obecność przerzutów do innych miękkich narządów, brak ekspresji receptorów steroidowych, zajęcie pachowych węzłów chłonnych i szybki przebieg nowotworu [14–19]. Rozwój wiedzy na temat biologicznych cech raka piersi

pozwolił także na wskazanie cech molekularnych guza związanych ze zwiększonym ryzykiem przerzutów do mózgu. Wydaje się, że kluczową rolę w procesie kolonizacji mózgu przez komórki raka piersi odgrywa ekspresja genów warunkujących przenikanie pozbawionych fenestracji naczyń bariery krew–mózg: enzymu cyklooksygenazy 2 (COX2, *cyclooxygenase 2*, określanej również jako PTGS2, *prostaglandin-endoperoxide synthase 2*), czynnika wzrostu wiążącego heparynę podobnego do EGF (HBEGF, *heparin-binding EGF-like growth factor*) i α 2,6-sialyltransferazy ST6GALNAC5 [20]. Przykładem osiągnięć opartych na technikach molekularnych w tej dziedzinie jest 13-genowy profil silnie związany z ryzykiem wczesnych (poniżej 3 lat od rozpoznania choroby) przerzutów do mózgu [21]. W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu innych cech, profil ten nadal stanowił najsilniejszy czynnik ryzyka ($p = 0,01$).

Przerzuty do mózgu u chorych leczonych trastuzumabem

W ostatnich latach standardowym elementem systemowego leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi stał się trastuzumab — monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw zewnątrzkomórkowemu receptorowi HER2. Lek ten jest jednak nieskuteczny w zapobieganiu i leczeniu przerzutów do mózgu. Jest to spowodowane jego dużą masą cząsteczkową (~145 kDa) i właściwościami fizykochemicznymi, które sprawiają, że tylko w niewielkim stopniu przenika on barierę krew–mózg [22, 23]. W efekcie w trakcie leczenia trastuzumabem zaawansowanego raka piersi u 10–48% chorych dochodzi do rozwoju objawowych przerzutów do mózgu (tab. 1) [14–19, 24–30], a skumulowane średnie roczne ryzyko tego zdarzenia wynosi 10% [19]. Przerzuty do mózgu w tej grupie chorych niejednokrotnie pojawiają się w okresie, kiedy pozaczaszkowe ogniska nowotworu w wyniku leczenia trastuzumabem są pod kontrolą. Jednocześnie odpowiedź na leczenie trastuzumabem wiąże się z czasem od uogólnienia nowotworu do pojawienia się przerzutów do mózgu [18, 31–34]. Zwiększone ryzyko przerzutów do mózgu dotyczy również chorych na wczesne postaci raka piersi, otrzymujących trastuzumab w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego (tab. 2) [35–38]. W metaanalizie badań klinicznych oceniających rolę trastuzumabu w leczeniu pooperacyjnym ryzyko powstania

Tabela 1. Objawowe przerzuty do mózgu u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ leczonych trastuzumabem

Table 1. Symptomatic brain metastases in patients with advanced HER2+ breast cancer treated with trastuzumab

Autor	Liczba chorych	Czas od rozsiewu do przerzutów do mózgu (miesiące)	Przerzuty do mózgu (%)
Bendell i wsp. [14]	122	6	34
Clayton i wsp. [15]	93	10	25
Lai i wsp. [16]	79	ND	48
Stemmler i wsp. [17]	136	18	31
Gori i wsp. [18]	122	12	35
Duchnowska i wsp. [19]	210	15	20*
Weitzen i wsp. [24]	42	12	29
Wardley i wsp. [25]	33	9	33
Heinrich i wsp. [26]	51	11	43
Shmueli i wsp. [27]	32	4	31
Lower i wsp. [28]	87	ND	25
Burstein i wsp. [29]	289	NR	10
Arif i wsp. [30]	47	ND	43

NR (*not reached*) — nie osiągnięto; ND (*not determined*) — nie podano; *odsetek przerzutów do mózgu w obserwacji 3-letniej u chorych leczonych trastuzumabem

Tabela 2. Mózg jako pierwsza lokalizacja przerzutów odległych u chorych na raka piersi w trakcie uzupełniającego leczenia trastuzumabem. Na podstawie [39], modyfikacja własna

Table 2. Brain as the first site of distant metastases in breast cancer patients after the adjuvant treatment with trastuzumab.[39] modified by the author

Badanie	Grupa kontrolna	Grupa leczona trastuzumabem
HERA [35]	15 (0,9%)	21 (1,2%)
HERA po 2 latach [36]	22 (1%)	26 (2%)
NSABP B-31 [37]	11 (1,3%)	21 (2,4%)
NCTG N9831 [38]	4 (0,5%)	12 (0,7%)

przerzutów do mózgu w grupie chorych otrzymujących ten lek było wyższe niż w grupie kontrolnej [względne ryzyko (HR) = 1,57 (95% CI: 1,03–2,37); p = 0,033] [39].

Wyższe stężenie trastuzumabu w obrębie ognisk przerzutowych w mózgu próbowano uzyskać poprzez jego dokanałowe podawanie. Opisano kilka przypadków odpowiedzi na podawany w ten sposób lek w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z nowotworowym zajęciem opon mózgowych [40–45]. Piśmiennictwo na ten temat jest jednak ubogie i nie pozwala na obiektywną ocenę skuteczności tego postępowania. Należy także pamiętać, że dostępny komercyjnie preparat trastuzumabu zawiera benzyłowy alkohol, co powoduje, że jego dokanałowe podanie może spowodować zagrażające życiu zaburzenia neurologiczne [46, 47]. Ponadto przeciwciała monoklonalne charakteryzuje ograniczona dyfuzja w głąb tkanek,

a efekt działania tych leków dotyczy głównie przestrzeni okołonaczyniowej [48].

Rola lapatynibu w leczeniu przerzutów do mózgu

Lapatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, hamującym wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe HER2 i EGFR. W dużym badaniu III fazy obejmującym chorych na HER2-dodatniego rozsianego raka piersi z progresją nowotworu po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem wykazano, że dodanie lapatynibu do kapecytabiny wydłuża czas do progresji [49]. We wspomnianym rejestracyjnym badaniu III fazy udział objawowych

przerzutów do mózgu w grupie otrzymującej lapatynib był znacząco mniejszy niż w grupie leczonej wyłącznie kapecytabiną (odpowiednio 4% i 13%, $p = 0,045$), co zdawało się stwarzać nadzieję na jego aktywność w leczeniu przerzutów do mózgu.

Bezpośredniej oceny skuteczności lapatynibu w leczeniu objawowych przerzutów do mózgu dokonano w dwóch prospektywnych badaniach [50, 51]. W pierwszym z nich lapatynib w monoterapii stosowano u chorych z progresją przerzutów do mózgu po wcześniejszej paliatywnej radioterapii (stereotaktycznej lub obejmującej cały mózg) lub z obecnością wcześniej nienapromienianych bezobjawowych przerzutów [50]. Mediana czasu od zakończenia radioterapii na obszar mózgu wynosiła 6 miesięcy. Odpowiedź oceniano przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), według których częściowa remisja odpowiada zmniejszeniu sumy najdłuższych wymiarów wskaźnikowych zmian o co najmniej 30%, z dodatkowym warunkiem zmniejszenia średnicy przynajmniej jednej wskaźnikowej zmiany o co najmniej 5 mm. Udział częściowych regresji przerzutów w mózgu wynosił 2,6%, a stabilizacji choroby bez progresji w ogniskach pozaczaszkowych przez co najmniej 16 tygodni — 16%. Nie potwierdzono zatem oczekiwanego wskaźnika 20-procentowych odpowiedzi w przerzutach do mózgu. W badaniu tym pod wpływem lapatynibu remisję uzyskano u 25% chorych ze zmianami pozaczaszkowymi. Oznacza to, że u części chorych odpowiedzi na leczenie lapatynibem w ogniskach pozaczaszkowych nie towarzyszyła odpowiedź w obrębie mózgu. Co jednak istotne, rozsiew poza mózgiem nie był warunkiem włączenia do tego badania i w efekcie jedynie u 41% chorych stwierdzono mierzalne ogniska pozaczaszkowe. Progresja wyłącznie w obrębie mózgu była przyczyną zakończenia leczenia u 61% chorych, a wyłącznie poza mózgiem — u 10%. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przerzutów w mózgu przy użyciu leków ukierunkowanych molekularnie są nadal przedmiotem dyskusji. Coraz częściej stosuje się w tym celu tak zwaną odpowiedź objętościową (*volumetric response*), przedstawianą na ogół graficznie w postaci wykresu „*water flow*”. W omawianym badaniu poprawę jakości życia i wydłużenie czasu do progresji uzyskano u chorych z co najmniej 10-procentowym zmniejszeniem objętości przerzutów ocenianym przy użyciu tych kryteriów.

Wyniki drugiego badania, w którym lapatynib zastosowano w leczeniu przerzutów do mózgu po wcześniejszej radioterapii, są podobne [51]. W badaniu tym odpowiedź na leczenie oceniono przy użyciu metody *CNS Composite Response Criteria*, uwzględniającej poza stopniem zmniejszenia objętości zmian przerzutowych także kontrolę objawów neurologicznych i potrzebę stosowania leków objawowych, w tym steroidów kory nadnercza. Chorych podzielono na dwie grupy

w zależności od stanu ogólnego i liczby wcześniejszych schematów leczenia zawierających trastuzumab. Wyniki w obu grupach były podobne; częściową regresję zmian stwierdzono ogółem u 6% chorych, a stabilizację choroby — u 37%. Zmniejszenie objętości wszystkich ognisk w mózgu o co najmniej 20% i co najmniej 50% uzyskano odpowiednio u 21% i 8% chorych. U tych chorych mediana czasu do progresji była dłuższa niż u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi — odpowiednio 3,6–3,4 vs. 2 miesiące [HR = 0,51, 95% CI: 0,36–0,720 i HR = 0,61, 95% CI = 0,37–1,01]. Co ciekawe, u 50 chorych z progresją w trakcie monoterapii lapatynibem dalsze podawanie tego leku w skojarzeniu z kapecytabiną doprowadziło do zmniejszenia objętości ognisk w mózgu o 20% i więcej u 40% chorych, w tym u 20% osiągnięto obiektywną remisję według kryteriów RECIST. Mimo niewielkiego udziału obiektywnych remisji ognisk w mózgu pod wpływem lapatynibu u części chorych, zwłaszcza w grupie z tak zwaną odpowiedzią objętościową, uzyskiwano częściowe ustąpienie lub stabilizację objawów neurologicznych [50, 51]. Podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (ok. 20%) oraz poprawę stanu neurologicznego odnotowano w dwóch retrospektywnych badaniach zrealizowanych w ramach programu rozszerzonego dostępu do lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną [52, 53]. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że lapatynib może zapobiegać kolonizacji mózgu przez HER2-dodatnie komórki nowotworu [54]. Obserwacje tę potwierdzają wyniki wspomnianego wcześniejszego badania III fazy, w którym wykazano, że u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2 dodanie tego leku do kapecytabiny obniża ryzyko powstania objawowych przerzutów do mózgu [49]. Można zatem przypuszczać, że efekt lapatynibu obejmuje raczej zapobieganie powstawaniu przerzutów do mózgu niż ich leczenie.

Wnioski

Skuteczność terapii anti-HER2 w objawowych przerzutach do mózgu w przebiegu HER2-dodatniego raka piersi jest bardzo ograniczona. Spośród dwóch dostępnych obecnie preparatów stosowanych w tej postaci raka piersi — trastuzumabu i lapatynibu — pierwszy nie przenika bariery krew–mózg, natomiast drugi pozwala uzyskać niewielki odsetek odpowiedzi w tej lokalizacji nowotworu. Jednocześnie kluczową rolę rokowniczą odgrywa kontrola pozaczaszkowych ognisk choroby.

Ocenę skuteczności leczenia systemowego przerzutów do mózgu utrudnia brak jednolitych kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz potencjalny wpływ innych, stosowanych równocześnie metod leczenia. Osiągnięcie terapeutycznego stężenia danego leku w obrębie

mózgu jest uwarunkowane wieloma cechami fizykochemicznymi, wśród których szczególnie istotna jest jego masa cząsteczkowa (jedynie substancje o masie cząsteczkowej poniżej 400 Da mogą swobodnie przenikać barierę krew–mózg drogą biernej dyfuzji). Przenikanie leków przez barierę krew–mózg zależy jednak nie tylko od masy cząsteczkowej danej substancji, ale i od innych parametrów fizykochemicznych, takich jak ładunek elektryczny, rozpuszczalność w tłuszczach czy funkcja białek związanych z opornością na dany lek, np. P-glikoproteiny (ABCB1) oraz białka oporności raka piersi (BCRP/ABCG2, *breast cancer resistant protein*). W utrzymaniu stężenia terapeutycznego leku w obrębie mózgu istotny jest również jego klirens. Wydaje się, że odpowiedź na leczenie jest także uwarunkowana swoistymi czynnikami genetycznymi zarówno guza, jak i chorej, ale wiedza na ten temat jest bardzo ograniczona.

Obecnie przedmiotem badań klinicznych u chorych na HER2-dodatniego raka piersi jest wiele nowych preparatów, w tym niskocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (np. neratynib), inhibitory receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) i inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [55]. Stwarza to nadzieję na pewien postęp także w odniesieniu do przerzutów do mózgu. Tymczasem jednak osiągnięcia w tej dziedzinie są niewielkie i problem przerzutów do mózgu u chorych na HER2-dodatniego raka piersi pozostaje nadal wyzwaniem terapeutycznym.

Piśmiennictwo

- Zimm S., Wampler G.L., Stablein D. i wsp. Intracerebral metastases in solid tumors patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48: 384–394.
- Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349–2354.
- Schouten L.J., Ruten J., Huvencers H.A.M. i wsp. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 26698–26705.
- Posner J.B. Side effects of chemotherapy. Neurologic complications of cancer. F.A. Davies Company, Philadelphia 1995; 282.
- de la Monte S.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am. J. Med.* 1984; 76: 11–17.
- Stewart J.F., King R.J., Sexton S.A., Millis R.R., Rubens R.D., Hayward J.L. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1981; 17: 449–453.
- Sparrow G.E., Rubens R.D. Brain metastases from breast cancer: clinical course, prognosis and influence of treatment. *Clin. Oncol.* 1981; 7: 291–301.
- Lentzsch S., Reichardt P., Weber F., Budach V., Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 580–585.
- Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. i wsp. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann. Oncol.* 2006; 17: 935–944.
- Nguyen D.X., Bos P.D., Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9: 274–284.
- Hicks D.G., Short S.M., Prescott N.L. i wsp. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 1097–1104.
- Gabos Z., Sinha R., Hanson J. i wsp. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5658–5663.
- Gonzalez-Angulo A.M., Cristofanilli M., Strom E.A. i wsp. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004; 101: 1760–1766.
- Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. i wsp. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972–2977.
- Clayton A.J., Danson S., Jolly S. i wsp. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 639–643.
- Lai R., Dang C.T., Malkin M.G., Abrey L.E. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 15: 810–816.
- Stemmler H.J., Kahlert S., Siekiera W., Untch M., Heinrich B., Heinemann V. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006; 15: 219–225.
- Gori S., Rimondini S., De Angelis V. i wsp. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist* 2007; 12: 766–773.
- Duchnowska R., Dziadziuszko R., Czartoryska-Arlukowicz B. i wsp. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 117: 297–303.
- Bos P.D., Zhang X.H., Nadal C. i wsp. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 2009; 459: 1005–1009.
- Duchnowska R., Jassem J., Thorat M.A. i wsp. Gene expression analysis for prediction of early brain metastasis (BM) in HER2-positive (HER2+) breast cancer patients (pts). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 45s.
- Grossi P.M., Ochiai H., Archer G.E. i wsp. Efficacy of intracerebral microinfusion of trastuzumab in an athymic rat model of intracerebral metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 5514–5520.
- Pestalozzi B.C., Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2349–2351.
- Weitzen R., Zach L., Kaufman G. i wsp. High incidence of brain metastases in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 31b.
- Wardley A.M., Danson S., Clayton A.J. i wsp. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer AT a large cancer center. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 61a.
- Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. i wsp. Development of brain metastases in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 37.
- Shmueli E., Wigler N., Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 379–382.
- Lower E.E., Drosick R.D., Blau R., Brennan L., Danneman W., Hawley D.K. Increased rate of brain metastases with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin. Breast Cancer* 2003; 4: 114–119.
- Burstein H.J., Lieberman G., Slamon D.J., Winer E.P., Klein P. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2 overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab based therapy. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1772–1777.
- Arif S.S., Jordan C.E., Thomas M. i wsp. A study to determine the incidence and treatment outcome of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer (MBC). *Clin. Oncol.* 2004; 16: S44.
- Park I.H., Ro J., Lee K.S., Nam B.H., Kwon Y., Shin K.H. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 20: 56–62.
- Church D.N., Modgil R., Gugliani S. i wsp. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2008; 31: 250–254.
- Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. i wsp. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1242–1248.

34. Metro G., Sperduti I., Russillo M., Milella M., Cognetti F., Fabi A. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2 positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1467–1469.
35. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. i wsp. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
36. Smith I., Procter M., Gelber R.D. i wsp. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36.
37. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. i wsp. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 6s.
38. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. i wsp. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1673–1684.
39. Bria E., Cuppone F., Fornier M. i wsp. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 109: 231–239.
40. Baculi R.H., Suki S., Nisbett J., Leeds N., Groves M. Meningeal carcinomatosis from breast carcinoma responsive to trastuzumab. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3297–3298.
41. Stemmler H.J., Schmitt M., Harbeck N. i wsp. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptin[®]) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol. Rep.* 2006; 15: 1373–1377.
42. Platini C., Long J., Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 778–780.
43. Stemmler H.J., Mengele K., Schmitt M. i wsp. Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs.* 2008; 19: 832–836.
44. Bidard F.C., Guilhaume M.N., Gauthier H., Cottu P.H., Diéras V., Pierga J.Y. Meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing breast cancers. *J. Neurooncol.* 2009; 93: 287–288.
45. Boskovitz A., McLendon R.E., Okamura T., Sampson J.H., Bigner D.D., Zalutsky M.R. Treatment of HER2-positive breast carcinomatous meningitis with intrathecal administration of alpha-particle-emitting (211)At-labeled trastuzumab. *Nucl. Med. Biol.* 2009; 36: 659–669.
46. Siderov J. Care with trastuzumab. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 888.
47. Hetherington N.J., Dooley M.J. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med. J. Aust.* 2000; 173: 141–143.
48. Beverley P. Immunologia nowotworów. W: Roitt I., Brostoff J., Male D. (red.). *Immunologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 273–280.
49. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
50. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. i wsp. Phase 2 trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1993–1999.
51. Lin N.U., Dieras V., Paul D. i wsp. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain from HER2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1452–1459.
52. Boccardo F., Kauffman B., Baselga J. i wsp. Evaluation of lapatinib plus capecitabine in patients with brain metastases from Her2+ breast cancer enrolled in the expanded access program (LEAP) and French authorization temporaire d'utilisation (ATU). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 64s.
53. Sutherland S., Ashley S., Miles D. i wsp. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 995–1002.
54. Gril B., Palmieri D., Bronder J.L. i wsp. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1092–1103.
55. Jones K.L., Buzdar A.U. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1179–1187.